

РСТ

ВСЕМИРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ  
СОБСТВЕННОСТИ  
МеждународнаяМЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ  
С ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОМ ЗАКОНЕ

WO 9605797A2

(51) Международная классификация изобретения: A61K	A2	(11) Номер международной публикации: WO 96/05797 (43) Дата международной публикации: 29 февраля 1996 (29.02.96)
(21) Номер международной заявки: РСТ/UA95/00005 (22) Дата международной подачи: 3 августа 1995 (03.08.95) (30) Данные о приоритете: 94086487 3 августа 1994 (03.08.94) UA (71)(72) Заявитель и изобретатель: ГУДЗЕНКО Жанна Прокофьевна [UA/UA]; 252167 Киев, ул. Р.Окипной, д. 7, кв. 48 (UA) [GUDZENKO, Zhanna Prokofievna, Kiev (UA)]. КОРОТКАЯ Елена Валерьевна [UA/UA]; 252167 Киев, ул. Р.Окипной, д. 7, кв. 48 (UA) [KOROTKAYA, Elena Valerievna, Kiev (UA)].		(74) Агент: ЛЬГОВА Майя Николаевна; 252034 Киев, ул. Рейтарская, д. 37 (UA) [LGOVA, Maya Nikolaevna, Kiev (UA)]. (81) Указанные государства: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, ES, HU, JP, KG, KR, KZ, LT, LU, LV, PL, RO, RU, SK, TJ, US, UZ, VN, европейский патент (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Опубликована Без отчёта о международном поиске и с повторной публикацией по получении отчёта.
(54) Title: AGENT FOR EXTERNAL APPLICATION WITH NUTRIENT AND PROTECTIVE PROPERTIES (54) Название изобретения: НАРУЖНОЕ СРЕДСТВО, ОБЛАДАЮЩЕЕ ТРОФОПРОТЕКТИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ (57) Abstract <p>The invention relates to medicine, more specifically cosmetics, and concerns the production of novel and effective dermatological cosmetic agents which restore the physiological functioning of the skin. The proposed agent for external application with nutrient and protective properties has the following composition (in wt.%): fat base 30.0-70.0; vitamin A (retinol acetate) 0.1-0.3; salicylic acid or derivatives thereof 0.5-1.6; dextrorotatory camphor 2.0-4.0; biogenic <math>\gamma</math>-aminobutyric acid-type substances 0.8-1.5; biogenic dopamine-type substances 0.8-1.5; M-cholinolytics 0.01-0.1; pancreatin 1.0-2.0; ascorbic acid 0.5-1.0; calcium pantothenate 0.5-2.5; vitamin D<sub>2</sub> (ergocalciferol) 0.000625-0.00125; water - the rest. The proposed agent for external application with nutrient and protective properties also contains the antihistamine preparation dimedrol as a tissue damage mediator blocker in quantities of 0.05-0.1 wt.%, dimexid (1.0-3.0 wt.%) and a flavouring agent (0.5-1.5 wt.%). The proposed agent can be used successfully as a dermatological cosmetic agent for removing various cosmetic skin defects resulting from disruption of its nutrition and metabolism (aging and withering of the skin, thinning, dryness, hardness, cracking, loss of elasticity). Use of the proposed dermatological agent together with an internally taken nutrient complex gives positive results in cases of pigment disorder caused by vitiligo and melanoderma.</p> <p style="text-align: center;">102 (b) u. 4, 8</p>		

(57) Реферат

Наружное средство, обладающее трофопротективным действием, имеет следующий состав, мас. %:

Жировая основа	- 30.0-70.0
Витамин Ф (ретинола ацетат)	- 0.1-0.3
Салициловая кислота или ее производные	- 0.5-1.6
Камфора правоповращающаяся	- 2.0-4.0
Биогенные ГАМКергические вещества	- 0.8-1.5
Биогенные дофаминергические вещества	- 0.8-1.5
Н-холинолитики	- 0.01-0.1
Панкреатин	- 1.0-2.0
Аскорбиновая кислота	- 0.5-1.0
Кальция пантотенат	- 0.5-2.5
Витамин Д2 (эргокальциферол)	- 0.000625-0.00125
Вода	- остальное

Наружное средство, обладающее трофопротективным действием, дополнительно содержит в качестве блокатора тканевых медиаторов повреждения антигистаминный препарат димедрол в количестве 0.05-0.1 мас. %, дополнительно содержит димексид в количестве 1.0-3.0 мас. %, дополнительно содержит отдушку в количестве 0.5-1.5 мас. %.

Наружное средство, обладающее трофопротективным действием, может найти применение в качестве дерматологического косметического средства для устранения различных косметических недостатков кожи, связанных с нарушением ее трофики и обмена веществ: старения и увядания кожи, истончения, сухости, жесткости, шелушения, понижения упругости и эластичности.

ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ДЛЯ ЦЕЛЕЙ ИНФОРМАЦИИ

Коды, используемые для обозначения стран-членов РСТ на титульных листах брошюр, в которых публикуются международные заявки в соответствии с РСТ.

AT	Австрия	FI	Финляндия	MR	Мавритания
AU	Австралия	FR	Франция	MW	Малави
BB	Барбадос	GA	Габон	NE	Нигер
BE	Бельгия	GB	Великобритания	NL	Нидерланды
BF	Буркина Фасо	GN	Гвинея	NO	Норвегия
BG	Болгария	GR	Греция	NZ	Новая Зеландия
BJ	Бенин	HU	Венгрия	PL	Польша
BR	Бразилия	IE	Ирландия	PT	Португалия
CA	Канада	IT	Италия	RO	Румыния
CF	Центральноафриканская Республика	JP	Япония	RU	Российская Федерация
BY	Беларусь	KR	Корейская Народно-Демократическая Республика	SD	Судан
CG	Конго	KZ	Казахстан	SE	Швеция
CH	Швейцария	LI	Лихтенштейн	SI	Словения
CI	Кот д'Ивуар	LK	Шри-Ланка	SK	Словакия
CM	Камерун	LU	Люксембург	SN	Сенегал
CN	Китай	LV	Латвия	TD	Чад
CS	Чехословакия	MC	Монако	TG	Того
CZ	Чешская Республика	MG	Мадагаскар	UA	Украина
DE	Германия	ML	Мали	US	Соединенные Штаты Америки
DK	Дания	MN	Монголия	UZ	Узбекистан
ES	Испания			VN	Вьетнам

## **НАРУЖНОЕ СРЕДСТВО, ОБЛАДАЮЩЕЕ ТРОФОПРОТЕКТИВНЫМ ДЕЙСТВИЕМ**

### **5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ**

Изобретение относится к области медицины, более конкретно - к косметологии, и касается создания новых эффективных дерматологических косметических средств, в частности, питательных кремов, восстанавливающих физиологические функции кожи.

### **10 ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ**

Одной из главных проблем косметологии является поиск средств и способов наиболее оптимального обеспечения питания кожи, поскольку именно питание кожи является материальной основой ее функциональной активности и регенераторных возможностей.

15 Система кожных покровов человека, будучи тесно связанной со всеми его внутренними органами, находится в постоянном взаимодействии с окружающей средой. Как граница раздела внешней и внутренней сред, кожа подвергается непосредственному влиянию различных  
20 внешнесредовых факторов и изменяющихся параметров внутренней среды, что вызывает напряжение механизмов ее системной регуляции и регуляторную перестройку, направленную на "выравнивание" (нормализацию) наметившихся или уже состоявшихся сдвигов морфо-функционального состояния кожного покрова. Трофические процессы, адекватно реализующие дополнительное поступление пластического и  
25 энергетического субстратов соответственно возросшей в них потребности на этапе напряжения регуляторных механизмов, выступают в роли гаранта надежности морфо-функциональных структур кожи. Именно от состояния питания кожного покрова зависит материальное обеспечение метаболических реакций, лежащих в основе  
30 жизнедеятельности его клеток, результатом чего является присутствие таких качеств здоровой кожи, как эластичность, тургор, влажность,

окраска и др. При этом кожный покров в целях своей реституции может использовать не только собственные возможности, но и ресурсы всего организма.

5 Современная дерматологическая косметология располагает различными питательными кремами, характеризующимися определенными трофотропными и метаболотропными свойствами.

Известно дерматологическое косметическое средство, содержащее ланолин, растительное масло и воду в равных количествах, при нанесении которого на кожу уменьшается теплоотдача, кожа согревается, 10 вызывается прилив крови и гиперемия кожных покровов, что способствует активации обменных процессов в коже и улучшению ее функций (Ю.К.Скрипкин, Ф.А.Зверькова, Г.Я.Шарапова, А.А.Студницын. Руководство по детской дерматологии. М., "Медицина", 1983, -476 стр. -с. 64-66, с. 227, 314). Этот эффект может быть усилен благодаря 15 целенаправленному введению в состав биологически активных веществ - витаминов, ферментов, аминокислот, лецитина, тканевых препаратов, фитоэргогенных средств и других физиологически активных субстанций, стимулирующих обменные процессы и питание кожи (Н.Б.Королева в кн.: Справочник по врачебной косметике. Под ред. 20 Б.Т.Глухенького. Киев, "Здоровье", 1989, -302 стр., -с.86-97). Так, при сухой шелушащейся коже, понижении ее упругости, эластичности, усиленном образовании морщин и других признаков увядания и преждевременного старения кожи в целях восстановления ее жизнедеятельности и нормального функционирования широко 25 используется питательный крем с витаминами, например, витаминами А, Е (Т.В.Пчелкина, Е.А.Соболева, И.Г.Шишкина в кн.: Справочник по медицинской косметике, Л., "Медицина", 1978, -176 стр., -с. 15-16).

Однако известное витаминизированное средство наружного действия не обеспечивает должной эффективности, поскольку не 30 предполагает адекватного воздействия на перфузию тканей и питательный гомеостаз.

Наиболее близким по технической сущности наружным дерматологическим средством является средство следующего состава: салициловая кислота - 2,4 мас.%, ланолин - 24,4 мас.%, вазелин - 24,4 мас.%, масляный раствор витамина А - 24,4 мас.% и вода - 24,4 мас.%  
5 (Справочник по медицинской косметике. Под ред. А.Ф.Ахабадзе. М., "Медицина", 1975, -253 стр. -с. 71). Это средство предназначено для устранения связанных с гиперкератозом сухости, жесткости, шероховатости кожи. В качестве жировой основы используются ланолин, вазелин и жидкое масло, в качестве активных  
10 дерматологических субстанций - витамин А и производное оксибензойной кислоты - салициловая кислота.

Недостатком данного средства является невысокая эффективность, что зависит от того, что:

- действующее начало средства имеет симптоматическую  
15 направленность, поскольку предполагает ликвидацию следствия;
- не принимается во внимание фактор субстратного дефицита, возникающий в условиях измененного питательного гомеостаза кожи;
- не учитывается роль биологически активных веществ в развитии реакций повреждения клеток кожи;
- 20 - не достигается восстановление адекватной трофики кожи, обеспечивающей высокий уровень энергетических процессов, необходимый для реконструкции поврежденных тканевых структур.

### РАСКРЫТИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В основу данного изобретения поставлена задача создания  
25 такого наружного дерматологического средства, в котором благодаря подобранному сочетанию определенных компонентов, обеспечивающих комплекс физиологических эффектов, при определенном соотношении используемых ингредиентов повышается трофо-метаболическая активность средства и достигается высокий трофопротекторный  
30 эффект, следствием чего является стабильное восстановление

физиологических свойств кожи. что определяет его высокую эффективность.

Поставленная задача решается тем, что наружное дерматологическое средство, содержащее жировую основу, производное оксибензойной кислоты, витамин А и воду, согласно изобретению в качестве производного оксибензойной кислоты, содержит салициловую кислоту или ее производные и дополнительно содержит камфору правовращающуюся, биогенные ГАМКергические вещества, биогенные дофаминергические вещества, М-холинолитики, панкреатин, аскорбиновую кислоту, кальция пантотенат, витамин Д<sub>2</sub> при следующем соотношении, мас. %:

10	Жировая основа	-	30,0 - 70,0
	Витамин А (ретинола ацетат)	-	0,1 - 0,3
	Салициловая кислота или ее производные	-	0,5 - 1,6
	Камфора правовращающаяся	-	2,0 - 4,0
15	Биогенные ГАМКергические вещества	-	0,8 - 1,5
	Биогенные дофаминергические вещества	-	0,8 - 1,5
	М-холинолитики	-	0,01 - 0,1
	Панкреатин	-	1,0 - 2,0
	Аскорбиновая кислота	-	0,5 - 1,0
20	Кальция пантотенат	-	0,5 - 2,5
	Витамин Д <sub>2</sub> (эргокальциферол)	-	0,000625 - 0,00125
	Вода	-	остальное

Предложенная композиция дерматотропных средств в виде сочетания взаимовлияющих компонентов, таких как салициловая кислота или ее производные, камфора правовращающаяся, биогенные нейромедиаторные вещества, М-холинолитики, панкреатин и витамины, в подобранных массовых соотношениях позволяют повысить трофическую и биологическую активность средства и достичь высокого трофопротекторного эффекта. В результате синергического действия

указанных компонентов обеспечивается адекватная сосудистая циркуляция, коррегируются энергетический и пластический дефициты и восстанавливается питательный гомеостаз, что способствует оптимизации обмена веществ в коже и восстановлению ее физиологических свойств.

- 5           Комплекс салициловой кислоты или ее производных в мас. % 0,5 - 1,6 в сочетании с камфорой правовращающейся в мас. % 2,0 - 4,0 включен в состав дерматологического косметического средства для интенсификации микроциркуляторных процессов, улучшения состояния кровотока в целях оптимизации тканевой перфузии и ускорения
- 10           поступления в кожу входящих в состав средства физиологически активных добавок.

- Салициловая кислота, обладая высокой липоидотропностью и способностью разрыхлять эпидермис кожи, а также противовоспалительным действием, оптимизирует сосудистую циркуляцию и перфузию тканей и
- 15           облегчает проникновение в кожу составных биостимулирующих компонентов косметического средства. Благодаря свойственным камфоре правовращающейся поверхностной активности и липофильности, а также хорошей способности проникать в кожу и нормализовать сосудистый тонус использование салициловой кислоты и ее производных в сочетании
- 20           с камфорой правовращающейся обеспечивает не только улучшение сосудистой циркуляции и перфузии тканей, но и увеличение потенциала проникающей активности других лечебных ингредиентов данной композиции, что ускоряет их поступление в кожу и усиливает трофопротекторный эффект наружного дерматологического средства.
- 25           Клинически это проявляется порозовением кожных покровов, их свежестью, гладкостью, повышением тургора тканей и улучшением эластичности кожи, исчезновением отечности (одутловатости) лица, более ровной пигментацией кожи, рассасыванием инфильтративных элементов.

- 30           Снижение приведенных выше значений количественного содержания салициловой кислоты или ее производных и камфоры правовращающейся ниже заявляемой границы количественных

соотношений не позволяет так эффективно и в короткие сроки обеспечить восстановление микроциркуляции; превышение верхних границ заявляемых количественных соотношений при условии данного сочетания компонентов обуславливает раздражающий эффект камфоры и кератолитическое действие салициловой кислоты.

Комплекс нейротропных средств, представленный ГАМКергическими, дофаминергическими веществами и М-холинолитиками в мас. % 0,8 - 1,5; 0,8 - 1,5; 0,01 - 0,1 соответственно, включен в состав дерматологического косметического средства для коррекции нейромедиаторного дисбаланса и субстратного дефицита, лежащих в основе нарушения питания кожи и изменения ее физиологических функций и свойств. Важность указанной нейромедиаторной коррекции вытекает из общего эмбрионального происхождения мозга и эпидермиса, наличия функционально и морфологически подобных клеточных структур, а также гистологически тесных взаимоотношений клеточных образований кожи с периферическими нервными волокнами.

Тканевые метаболиты - биологические вещества с нейромедиаторным ГАМКергическим и дофаминергическим эффектом, выполняя функцию нейротрансмиттеров в базальных ганглиях мозга, в том числе в высших центрах вегетативной нервной системы — ретикулярной формации, гипоталамусе — влияют на уровень катехоламинов. При этом дофамин, образующийся из L-ДОФА в тканях, оказывает трофическое влияние на ГАМКергические нейроны, что подтверждает целесообразность сочетанного использования этих веществ. Наряду с этим, присутствие в составе наружного дерматологического средства L-ДОФА и ГАМК помогает в известной мере коррегировать субстратный дефицит.

Параллельное включение в средство М-холинолитиков-блокаторов холинергической медиации вегетативной нервной системы, например, атропина сульфата в мас. % 0,01 - 0,1, позволяет воздействовать на



развившийся дисбаланс физиологически активных веществ тканей, накапливающихся при их повреждении.

5 Это способствует улучшению трофики кожи, нормализации обменных реакций, повышению функциональной активности клеток, оптимизации физиологической и репаративной регенерации. В результате активизируются процессы эпителизации, меланогенеза, устраняется пастозность, выравнивается пигментация кожи, она становится более светлой, розовой, приобретает ровный телесный цвет, повышается тургор тканей, улучшается настроение, появляется бодрость.

10 Получение перечисленных эффектов возможно лишь при введении биологически активных добавок - ГАМКергических, дофаминергических веществ, а также М-холинолитиков в вышеприведенных мас.%. Уменьшение их содержания ниже заявляемых пределов количественных соотношений приводит к снижению трофического и восстанавливающего  
15 эффектов. Увеличение содержания ГАМКергических веществ выше 1,5 мас.%, дофаминергических - выше 1,5 мас.% и М-холинолитиков выше 0,1 мас.% приводит к ухудшению восстанавливающих свойств средства: у некоторых пациентов при нанесении на кожу отмечалось чувство жжения.

20 Эффективность влияния на функциональное состояние кожи введенных в косметическое средство нейромедиаторных ГАМКергических, дофаминергических веществ и М-холинолитиков возрастала при сочетанном их использовании с такими биогенными стимуляторами, как панкреатин и витаминный комплекс, представленный  
25 витаминами А, Д2, аскорбиновой кислотой и кальция пантотенатом.

Ферментный препарат панкреатин включен в состав предлагаемого наружного дерматологического средства в мас. % 1,0 - 2,0.

Поскольку панкреатин представляет собой высушенную ткань поджелудочной железы животных, в средствах наружного воздействия на  
30 кожу целесообразно использовать не только его ферментативную активность, как, например, в целях очистения раневых поверхностей или рассасывания рубцовых изменений, но и регуляторно-метаболические

свойства как метаболотропного органотерапевтического препарата. Именно включение в композиционный состав предлагаемого наружного дерматологического средства панкреатина в сочетании с регуляторными нейротропными ГАМКергическими, дофаминергическими веществами и М-холинолитиками при заявляемых количественных соотношениях позволяет значительно повысить его трофическую и метаболическую активность.

Уменьшение содержания панкреатина ниже мас. % 1,0 снижало эффективность - замедлялись сроки появления трофического и восстанавливающего эффектов; увеличение мас. % выше 2,0 не сопровождалось возрастанием эффективности, что позволило остановиться на пределах мас. % 1,0 - 2,0.

Введенный в состав средства комплекс водорастворимых витаминов - аскорбиновой кислоты, кальция пантотената и жирорастворимых витаминов А и Д2 в мас. % 0,5 - 1,0; 0,5 - 2,5; 0,1 - 0,3 и 0,000625 - 0,00125 соответственно потенцируют трофический эффект наружного дерматологического средства.

Возможно дополнительное введение в заявляемое наружное средство, обладающее трофопротективным действием, антигистаминного препарата димедрола в количестве 0,05 - 0,1 мас. %, выполняющего функцию блокатора тканевых медиаторов повреждения, что расширяет возможности коррекции развившегося дисбаланса физиологически активных веществ.

В состав наружного средства, обладающего трофопротективным действием, может быть включен димексид в количестве 1,0 - 3,0 мас. %. Обладая способностью проникать через биологические мембраны, димексид, выполняя функции проводника лекарственных веществ, улучшает проникновение в кожу составных компонентов средства, усиливая их активность и синергетическое действие. Это особенно важно при использовании средства в случаях выраженных дистрофических изменений в коже и нарушений тканевой перфузии.

В качестве жировой основы может быть использована любая пригодная для дерматологического косметического средства композиция жиров и натуральных и синтетических жироподобных веществ - ланолина, спермацета, масло-какао, пчелиного воска, растительных масел, вазелина и др. в мас. % 30,0 - 70,0, которая как эмульсионно-жировая система может быть представлена типа "вода-масло" и типа "масло-вода".

Таким образом, высокие трофопротекторные свойства данного наружного дерматологического средства и его метаболическая активность обеспечиваются за счет введения подобранного комплекса синергетически действующих нейротропных средств ГАМКергической и дофаминергической медиации, блокаторов М-холинергической нейрорецепции, ферментного препарата панкреатина и витаминов в сочетании с липотропными веществами и димексидом, повышающими проникающую способность лечебных компонентов данной композиции при накожном ее применении.

Наружное средство, обладающее трофопротективным действием, может дополнительно содержать отдушку в количестве 0,5 - 1,5 мас. %, в качестве которой могут быть использованы лавандовое масло, розовое масло и др., что благоприятствует его применению как дерматологического косметического средства - питательного крема.

Наружное средство, обладающее трофопротективным действием, готовят следующим образом:

Камфору растирают с жирным маслом до получения однородной камфорно-масляной массы, в которую добавляют вазелин, если он присутствует в составе компонентов жировой основы, и салициловую кислоту или ее производные, смешивающиеся с жирными маслами, и продолжают растирать камфорно-салицило-масляную смесь до мазеподобной консистенции (смесь 1).

Компоненты жировой основы - твердые жиры и жироподобные вещества (безводный ланолин, спермацет, вазелин, пчелиный воск, эмульсионные воски и др.) доводят на паровой бане при температуре 70° - 75°C до полного растворения, после чего снимают с водяной бани.

Растирая жировую основу, вводят в нее последовательно небольшими порциями водный раствор ГАМКергических веществ, взвесь панкреатина в водном растворе кальция пантотената, водные растворы М-холинолитиков, дофаминергических веществ и аскорбиновой кислоты, а также, если необходимо, димексид. Таким образом, получают эмульгированный жировой комплекс с активными биологическими добавками (смесь 2). При постоянном интенсивном перемешивании соединяют смесь 1 и 2 и добавляют масляные растворы витаминов А и Д<sub>2</sub>, отдушку. При возникшей необходимости большей стабилизации эмульсионной системы используют соответствующий эмульгатор. Готовое дерматологическое средство, обладающее трофопротективным действием, хранят при температуре 4° - 8°С в посуде, предохраняющей его от действия света.

#### ЛУЧШИЙ ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В процессе разработки данного наружного средства, обладающего трофопротективным действием, готовились его образцы при варьирующих соотношениях компонентов, учитывались физико-химические показатели и лечебно-профилактические свойства средства. Примеры составов образцов средства, приготовленные в соответствии с изобретением, представлены в таблице.

В образцах использованы наиболее широко распространенные и известные компоненты, пригодные для применения в этой области. Так, в качестве жировой основы были взяты ланолин, вазелин, косточковое масло, спермацет и пчелиный воск; в качестве ГАМКергических биогенных веществ -  $\gamma$ -аминомасляная кислота, в качестве дофаминергических - L-ДОФА, М-холинолитиков - атропина сульфат и отдушки - лавандовое масло.

Все образцы наружного дерматологического средства, изготовленные по указанным в таблице рецептурам, имеют хорошую консистенцию, цвет, обладают достаточно высокой метаболической активностью и трофопротекторным эффектом, хорошо впитываются,

регулируют обмен веществ в коже и способствуют восстановлению ее физиологических функций. При использовании композиций по вариантам 1, 4, 7, 10 эффект выражается органолептически более замедленно по сравнению с составами остальных образцов средства. Вместе с тем, при использовании образцов 3, 6, 9, 12 наружного дерматологического средства в единичных наблюдениях было отмечено преходящее опущение покаявания кожных покровов. Образцы 2, 5, 8, 11 имеют наиболее оптимальные количественные соотношения компонентов и оказывают более выраженное трофопротективное влияние на кожу. Однако, с учетом физико-химических показателей дерматологического средства, его лечебно-профилактических, товарных свойств и органолептических эффектов оптимальным вариантом является состав 11, при использовании которого результат проявляется органолептически достаточно быстро, характеризуется стабильностью и касается улучшения общего вида, повышения тургора тканей и эластичности кожи, выравнивания пигментации.

Приводим примеры применения наружного средства, обладающего трофопротективным действием.

#### **ПРИМЕР 1.**

Женщина 45-ти лет. Лицо бледное, пастозное, "мешки" под глазами; кожа с желтовато-землистым оттенком, очагово гиперпигментирована в области скул и боковых поверхностей шеи. Упругость мягких тканей снижена, кожа сухая, истонченная, вялая, особенно в области нижней части лица и шеи. Глубокие и поверхностные морщины углов глаз, на лбу, в области нижних век, поперечные морщины шеи, веерообразные морщины верхней губы.

Назначены маски с кремом, приготовленным по составу 4 (таблица).

Крем наносился на очищенную кожу лица и шеи на 30 - 40 минут.

После указанной экспозиции остатки крема мягкими промокательными

движениями снимались бумажной салфеткой. Маски с кремом делались ежедневно, на курс 30 масок.

В динамике применения данного дерматологического косметического средства наблюдались улучшение общего вида, повышение упругости  
5 тканей, разглаживание поверхностных морщин, посветление кожи лица и шеи, которые были отмечены спустя 10 - 12 дней применения масок с данным дерматологическим косметическим средством. К концу курса применения масок с кремом значительно повысилась упругость тканей, кожа стала более эластичной, разгладились поверхностные морщины,  
10 значительно уменьшилась выраженность глубоких морщин на лбу, переносице; прошла пастозность, значительно уменьшились "мешки" под глазами. Кожа лица порозовела, тон ровный, имевшая ранее место очаговая гиперпигментация не определяется.

Побочных явлений, раздражения кожи, аллергических реакций не  
15 отмечалось.

При дальнейшем наблюдении полученный эффект восстановления физиологических функций кожи был стабильный.

#### ПРИМЕР 2.

Женщина 32-х лет. Кожа лица, шеи, рук сухая, обезвоженная; лоб,  
20 подбородок - шелушащиеся. Периодически беспокоит зуд. Сниженный тургор тканей и вялость кожи вокруг глаз, в области лба и переносицы. Морщины углов глаз и нижних век. Неравномерная пигментация кожных покровов лица за счет очаговой гипо- и депигментации в области подбородка и в височно-орбитальных областях, а также очаговой  
25 гиперпигментации вокруг рта, в области скул, на лбу справа у линии роста волос. Два года назад диагностировано витилиго, по поводу чего наблюдается дерматологом, соблюдает диету, периодически проводит комплексы внутренней трофотропной терапии.

Назначены маски с дерматологическим средством по составу 9,  
30 приведенному в таблице, и способу применения, указанному в примере 1, на курс 25 масок.

Эффект органолептически проявлялся с 5 - 7 дня курсового применения масок, когда было отмечено улучшение тургора тканей, кожа стала более "живой", сочной, эластичной, улучшился общий вид, уменьшилась контрастность очагов гипер- и депигментации, в основном, за  
5 счет "просветления" гиперпигментированных зон. К концу курсового применения масок - кожа эластичная, гладкая, прекратился зуд. Морщины у углов глаз разгладились, в области нижних век стали мало заметными; отмечена тенденция к выравниванию цвета кожи лица как за счет посветления гиперпигментированных очагов, так и появления  
10 светлотелесного оттенка в очагах депигментации.

В первые дни использования средства по составу 9 (таблица) пациенткой было отмечено преходящее ощущение "покалывания" кожных покровов.

### 15 ПРИМЕР 3.

Женщина 52-х лет. Кожа сухая, вялая, истонченная. Тургор тканей дряблый. Деформация верхних век (опущение) и нижних век ("мешки" под глазами). Глубокие и поверхностные морщины лба, углов глаз, шеи; гирсутизм верхней губы. Диффузная гиперпигментация кожи лица, в связи  
20 с чем лицо имеет землисто-коричневый оттенок.

Назначены маски с кремом, обладающим трофопротективным действием, по составу 11, приведенному в таблице, и способу применения, указанному в примере 1, на курс 28 масок.

Эффект органолептически проявлялся также достаточно быстро - с  
25 7 - 8 дня курсового применения масок отмечалось улучшение тургора тканей, разглаживались поверхностные морщинки, улучшался цвет кожных покровов, которые постепенно приобретали розовый оттенок, что придавало лицу свежий вид. Ко времени окончания курсового применения масок с данным средством - тургор тканей  
30 удовлетворительный, кожа эластичная, сочная; заметно уменьшились "мешки" под глазами. Глубокие морщины стали менее выраженными, а поверхностные в области углов глаз разгладились. Липо приобрело

здоровый свежий вид, кожа более светлая, розовая, уменьшились проявления гирсутизма верхней губы.

Неприятных субъективных ощущений, побочных влияний не было отмечено.

- 5 В динамике последующего наблюдения эффект восстановления физиологических свойств кожи стабильный.

### **РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИСПЫТАНИЙ**

- Клинические испытания данного средства проведены на 120
- 10 пациентах в возрасте 18 - 60 лет с признаками увядания и старения кожи, истонченной, сухой, шелушащейся, с пятнами, морщинами, нарушениями пигментации. Результаты апробации свидетельствовали о том, что средство смягчает и питает нормальную, сухую и дряблую кожу, противодействует ее старению. После курса масок уменьшается сухость кожи, снимаются зуд,
- 15 чувство стягивания, исчезает отечность, кожа приобретает розоватый оттенок, становится гладкой, эластичной, упругой, разглаживаются мелкие морщинки, выравнивается пигментация. Положительное влияние данного дерматологического косметического средства на кожу и его лечебно-профилактические свойства начинают проявляться с 5 -
- 20 7 дня его применения и, постепенно расширяясь в диапазоне и возрастая в степени выраженности своего благоприятного действия, обуславливают стабильный эффект к окончанию 25 - 30-дневного курса масок с кремом.

- При измерении кожной температуры в динамике использования
- 25 масок с данным средством отмечено ее повышение в среднем на 2° - 3°С по сравнению с этим показателем в начале курса масок. Соответственно данные электросопротивления документировали улучшение кровообращения тканей.

- Данное наружное средство, обладающее трофопротективным
- 30 действием, не вызывает неприятных субъективных ощущений, не обладает раздражающим и аллергизирующим действием и не оказывает отрицательного влияния на морфологическую структуру кожи.



Так, при электронномикроскопическом изучении биоптатов кожи добровольцев отмечены признаки активации внутриклеточного метаболизма: в клетках выявлены увеличение количества активно функционирующих митохондрий, обилие элементов цитоскелета.

- 5 Гистохимически обнаруживается повышение активности сукцинатдегидрогеназы, связанной с окислительно-восстановительными процессами, что косвенно может свидетельствовать об интенсификации энергетического обмена в клетках кожи.

- 10 Клинической апробации предшествовало изучение токсичности и безвредности данного дерматологического средства в эксперименте в условиях острого и хронического опыта на белых мышах и крысах, результаты которого документировали его практическую безвредность, отсутствие аллергических свойств и отрицательного влияния на морфологию клеток кожи и других органов и тканей животных.

- 15 Более того, экспериментальные исследования (органолептическое, гистохимическое, гистологическое) свидетельствовали о выраженной способности средства оптимизировать функцию клеток и восстанавливать физиологические свойства кожи. Так, у животных органолептически отмечалось усиление роста шерстного покрова; гистологически в базальном  
20 слое эпидермиса определялись эпителиоциты с круглыми сочными ядрами, богатыми зернами хроматина, во многих волосяных фолликулах в наружном корневом влагалище, не только в нижнем, но и в верхнем отделах, располагались эпителиальные клетки с базофильной цитоплазмой и крупными сочными ядрами, что косвенно может свидетельствовать об  
25 усилении функции клеток. В собственном слое кожи отмечалось отсутствие огрубения межуточной ткани, наличие нежных коллагеновых и ретикулярных волокон с расположенными среди них круглоклеточными элементами - фибробластами, макрофагами и другими мононуклеарами, а также значительное количество умеренно полнокровных сосудов.  
30 Гистохимически в базальном эпидермисе и кожных придатках крыс отмечалось повышение активности сукцинатдегидрогеназы, что являлось косвенным свидетельством усиления энергетических процессов.

### ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ

- Разработанное наружное средство, обладающее трофопротективным действием, является высокоэффективным за счет достигаемого полноценного и стабильного восстановления физиологических функций и свойств кожи. Оно с успехом может быть использовано в качестве дерматологического косметического средства для устранения различных косметических недостатков кожи, связанных с нарушением ее трофики и обмена веществ: старения и увядания кожи, истончения, сухости, жесткости, шелушения, понижения упругости и эластичности.
- Применение данного дерматологического средства совместно с внутренним трофотропным комплексом дает положительные результаты при расстройствах пигментации, вызванных витилиго, меланодермией.

15

20

25

30

Таблица.

Образцы дерматологического средства, мас. %

Компоненты	1	2	3	4	5	6
Ланолин безводный	9,0	14,5	20,0	9,0	14,5	20,0
Вазелин	3,0	4,5	6,0	3,0	4,5	6,0
Пчелиный воск	3,0	4,0	5,0	3,0	4,0	5,0
Спермацет	5,0	7,5	10,0	5,0	7,5	10,0
Косточковое масло	10,0	19,5	29,0	10,0	19,5	29,0
Витамин А (ретинола ацетат)	0,1	0,2	0,3	0,1	0,2	0,3
Салициловая к-та или ее производные	0,5	1,05	1,6	0,5	1,05	1,6
Камфора правозвращающаяся	2,0	3,0	4,0	2,0	3,0	4,0
$\gamma$ -аминомасляная к-та	0,8	1,15	1,5	0,8	1,15	1,5
L-ДОФА	0,8	1,15	1,5	0,8	1,15	1,5
Атропина сульфат	0,01	0,055	0,1	0,01	0,055	0,1
Панкреатин	1,0	1,5	2,0	1,0	1,5	2,0
Аскорбиновая к-та	0,5	0,75	1,0	0,5	0,75	1,0
Кальция пантотенат	0,5	1,5	2,5	0,5	1,5	2,5
Витамин D2 (эргокальциферол)	0,000625	0,0009375	0,00125	0,000625	0,0009375	0,00125
Димедрол	-	-	-	0,05	0,075	0,1
Димексид	-	-	-	-	-	-
Отдушка	-	-	-	-	-	-
Вода	-	-	-	-	-	-
			О С Т А Л Ь Н О Е			

Продолжение таблицы.  
Образцы дерматологического средства, мас. %

Компоненты	1	2	3	4	5	6
Лаволин безводный	9,0	14,5	20,0	9,0	14,5	20,0
Вазелин	3,0	4,5	6,0	3,0	4,5	6,0
Пчелиный воск	3,0	4,0	5,0	3,0	4,0	5,0
Спермацет	5,0	7,5	10,0	5,0	7,5	10,0
Косточковое масло	10,0	19,5	29,0	10,0	19,5	29,0
Витамин А (ретинола ацетат)	0,1	0,2	0,3	0,1	0,2	0,3
Салициловая к-та или ее производные	0,5	1,05	1,6	0,5	1,05	1,6
Камфора праворащающаяся	2,0	3,0	4,0	2,0	3,0	4,0
γ-аминомасляная к-та	0,8	1,15	1,5	0,8	1,15	1,5
L-ДОФА	0,8	1,15	1,5	0,8	1,15	1,5
Атропина сульфат	0,01	0,055	0,1	0,01	0,055	0,1
Панкреатин	1,0	1,5	2,0	1,0	1,5	2,0
Аскорбиновая к-та	0,5	0,75	1,0	0,5	0,75	1,0
Кальция пантотенат	0,5	1,5	2,5	0,5	1,5	2,5
Витамин Д2 (эргокальциферол)	0,000625	0,0009375	0,00125	0,000625	0,0009375	0,00125
Димедрол	0,05	0,075	0,1	0,05	0,075	0,1
Димексид	1,0	2,0	3,0	1,0	2,0	3,0
Отдушка	-	-	-	0,5	1,0	1,5
Вода						
			о с т а д ь н о е			

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Наружное средство, обладающее трофопротективным действием, содержащее жировую основу, производное оксибензойной кислоты, витамин А и воду, отличающееся тем, что оно в качестве производного оксибензойной кислоты содержит салициловую кислоту или ее производные и дополнительно содержит камфору правовращающуюся, биогенные ГАМКергические вещества, биогенные дофаминергические вещества, М-холинолитики, панкреатин, аскорбиновую кислоту, кальция пантотенат, витамин Д<sub>2</sub> при следующем соотношении компонентов, мас. %:

5	Жировая основа	-	30,0 - 70,0
	Витамин А (ретинола ацетат)	-	0,1 - 0,3
	Салициловая кислота или ее производные	-	0,5 - 1,6
	Камфора правовращающаяся	-	2,0 - 4,0
15	Биогенные ГАМКергические вещества	-	0,8 - 1,5
	Биогенные дофаминергические вещества	-	0,8 - 1,5
	М-холинолитики	-	0,01 - 0,1
	Панкреатин	-	1,0 - 2,0
	Аскорбиновая кислота	-	0,5 - 1,0
20	Кальция пантотенат	-	0,5 - 2,5
	Витамин Д <sub>2</sub> (эргокальциферол)	-	0,000625 - 0,00125
	Вода	-	остальное

2. Наружное средство, обладающее трофопротективным действием по п. 1, отличающееся тем, что оно содержит в качестве биогенных ГАМКергических веществ  $\gamma$ -аминомасляную кислоту (ГАМК) в количестве 0,6 - 1,5 мас. %, в качестве дофаминергических веществ - L-ДОФА в количестве 0,8 - 1,5 мас. %, в качестве М-холинолитиков - атропина сульфат в количестве 0,01 - 0,1 мас. %.

20

3. Наружное средство, обладающее трофопротективным действием по п. 1, отличающееся тем, что оно дополнительно содержит в качестве блокатора тканевых медиаторов повреждения антигистаминный препарат димедрол в количестве 0,05 - 0,1 мас. %.

5            4. Наружное средство, обладающее трофопротективным действием по п. 1 или п. 3, отличающееся тем, что оно дополнительно содержит димексид в количестве 1,0 - 3,0 мас. %.

10           5. Наружное средство, обладающее трофопротективным действием по п. 1 или п. 3, или п. 4, отличающееся тем, что оно дополнительно содержит отдушку в количестве 0,5 - 1,5 мас. %.

6. Применение наружного средства по п.п. 1 - 5 в качестве дерматологического косметического средства.

15

20

25